Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. R. Bauer

Untersuchungen über die therapeutische Beeinflussung von Strahlenschäden bei männlichen Ratten durch Tanderil (1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
EVA NOWAK
aus Witten

1965

8302

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr.med. R.Bauer

Untersuchungen über die therapeutische Beeinflussung von Strahlenschäden bei männlichen Ratten durch Tanderil (1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl) -3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Eva Nowak
aus Witten

Tübingen 1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
Referent:	Dozent Dr. K.Peters
Korreferent:	Professor Dr. R.Bauer

Inhalt

Einleitung 1

Die Entzündung 1

Die Entzündung nach Bestrahlung 4

Tanderil 6

Experimentelle Arbeiten mit Tanderil 7

Klinische Erfahrungen mit Tanderil 10

Tanderil in der Strahlentherapie 12

Material und Methode 15

Ergebnisse 20

Diskussion 27

Zusammenfassung 29

Anlage 30

Literaturverzeichnis 37

Einleitung

Die Einwirkung ionisierender Strahlen auf den lebenden Organismus führt bei den Folgereaktionen zu Erscheinungen, die in dem übergeordneten Begriff der Entzündung zusammengefaßt werden können. Die Frage, inwieweit Entzündungsreaktionen bei der Tumorbestrahlung als günstig oder ungünstig angesehen werden müssen, kann noch nicht definitiv beantwortet werden.

In den Fällen jedoch, bei denen eine starke Entzündungsreaktion die Applikation der erforderlichen Tumorherddosis unmöglich macht, ist es wünschenswert, die Entzündungsreaktionen weitgehendst zu unterbinden, um dann die Bestrahlung ohne Unterbrechung durchführen zu können.

Damit ist es notwendig, neben der Strahlentherapie das Gewebe pharmakologisch zu beeinflussen. Substanzen, die unter diesem Gesichtspunkt das Gewebe günstig beeinflussen, müssen jedoch daraufhin untersucht werden, ob sie die Strahlenwirkung im Tumorbereich beeinflussen.

Neben der Kenntnis der im Gewebe ablaufenden Entzündungsvorgänge ist die experimentelle Beeinflussung der Strahlenwirkung durch pharmakodynamische Effekte zu untersuchen.

Die Entzündung

Jeder Reiz, ob physikalischer, chemischer oder mechanischer Natur, wird, sobald er eine gewisse Stärke überschreitet, vom betroffenen Gewebe mit einer Entzündung beantwortet. Die Grundvorgänge sind dabei immer die gleichen, unabhängig davon, in welchem Bereich eines Organismus sich die Entzündung abspielt. Die klinischen Symptome, Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa, werden als Ausdruck des irritierten Kreislaufs angesehen, in dessen Folge durch gehäuften Anfall von Stoffwechsel- und Gewebeabbauprodukten

eine Änderung des Ionenmilieus und damit eine Irritation der Nervenendorgane (Dolor) auftritt. Im einzelnen ist die Entzündung als "Reizabwehrreaktion", wie sie V a l y M e n k i n in seinem Werk "Newer concept of inflammation" (1950) definiert, nur als gemeinsame Leistung von Gewebe und Gefäßen, deren Einheit das Histion darstellt, zu verstehen (L e t t e r e r 1959).

Die erste Antwort auf eine Schädigung besteht in einer Zirkulationsänderung: ein schwacher Reiz führt zur aktiven arteriellen Hyperämie, eine Zunahme der Irritation zu einer Konstriktion der Arterien und Arteriolen und damit zur Stase im Kapillargebiet, und bei noch stärkerer Schädigung kommt es zur völligen Lähmung des betroffenen Gefäßgebietes und damit zur passiven Hyperämie mit Strömungsverlangsamung durch Dilatation der Arteriolen.

Als Folge der entzündlichen Durchströmungsstörung wird die Gefäßwand für Blutflüssigkeit und Zellen durchlässig, und es kommt vor allem im praestatischen und poststatischen Bereich zur Exsudation, Emigration von Leukozyten und Diapedese von Erythrozyten.

Neuere elektronenmikroskopische Untersuchungen haben ergeben, daß sich der Austritt von Protein, das die Exsudationsflüssigkeit nach sich zieht, ebenso wie von Zellen in zwei Phasen gliedern läßt: In einer Frühphase erfolgt der Austritt aus den Venolen durch die engen Spalten zwischen den Endothelzellen und durch das Zytoplasma der Endothelzellen selbst, während es sich bei der Spätphase um eine Durchlässigkeit nur zwischen den Zellen und nur im Kapillarbereich handelt.

Neben hämodynamischen und physikalischen Faktoren sind es vor allem chemische, die eine entzündliche Exsudation entstehen lassen. So werden heute die Substanzen Histamin und 5-Hydroxytryptamin, die neben Heparin in den Granula der Mastzellen enthalten sind, als Mediatoren bei der Permeabilitätssteigerung in der Frühphase angesehen. Dabei soll Histamin nach Untersuchungen von E y r i n g und

D o u g h e r t y (1955) als Trägersubstanz für Na-Ionen im Pumpsystem zur Aufrechterhaltung eines Konzentrationsgradienten zwischen dem Zellinneren und der Umgebung wirken. Normalerweise ist der Träger in der Grundsubstanz des Gewebes gebunden, soll aber durch phlogistische Substanzen aus dieser Bindung verdrängt und freigesetzt werden, damit das Ionengleichgewicht stören und so die Zellmembran permeabel machen. Die nun ungehindert in die Zelle eindringenden Substanzen führen über intrazelluläre Vorgänge zum Zelltod. Dabei werden weitere phlogistische Stoffe frei, die die Entzündung unterhalten. Die Mediatoren der Spätphase sind noch weniger bekannt; möglicherweise sind sie den Proteasen und durch Proteolyse entstandenen Polypeptiden zuzurechnen.

Wieder andere Substanzen sind es, die nach S p e c t o r und W i l l o u g h b y (1964) für die Zellemigration verantwortlich zu machen sind. Daß dabei die Chemotaxis auf Grund von Bakterienproteinen und Gewebsabbauprodukten eine wesentliche Rolle spielt, erscheint nach neueren Erfahrungen sehr zweifelhaft.

Die Leukozytenemigration wird eingeleitet durch das Haften der Zellen an der Gefäßwand. Die Ursache dafür ist noch unklar. G r a n t u.a. (1962) suchen sie in einer Veränderung der Endothelzellenoberfläche, andere vermuten besondere Eigenschaften der Zelloberfläche der Leukozyten selbst. Die nach dem Rückgang der Granulozytenzahl auftretenden Monozyten wandern wahrscheinlich mit ersteren zusammen aus, werden aber zunächst von den zahlenmäßig überwiegenden Leukozyten verdeckt. Dagegen ist der Austritt aus dem Gefäß von Lymphozyten, die besonders bei chronischen Entzündungen in Erscheinung treten, noch nicht beobachtet worden.

Während dieser Vorgänge am Gefäßapparat treten auch Veränderungen am Bindegewebe auf: Die Stoffwechselsteigerung hat eine Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten zur Folge, die zur Gewebsazidose führen. Dadurch kommt es zur Faserquellung, Grundsubstanzentquellung, Durchlässigkeits-

steigerung der Kapillaren, trüben Schwellung der Zellen. Die Mucopolysaccharide der Grundsubstanz nehmen beträchtlich zu. Das Kollagen zeigt bei einer akuten Entzündung zunächst einen Abfall, steigt dann aber wieder an. Auch die ortsständigen Zellen werden vermehrt, besonders autochtone Makrophagen, Histiozyten und Fibrozyten, Plasmazellen und Mastzellen.

Aufgabe der ausgewanderten bzw. vermehrten bindegewebseigenen Zellen ist einerseits die Phagozytose und Lyse der durch die Zirkulationsänderung nekrotisch gewordenen Gewebe und andererseits deren bindegewebig-narbiger Ersatz.

Alle diese Vorgänge findet man gesetzmäßig bei jeder akuten Entzündung: Welcher Teilvorgang besonders stark ausgeprägt ist, ob die Exsudation, die Emigration von Leukozyten oder die Diapedese von Erythrozyten, ob es zur Membranbildung, zum Ulcus oder nur zur Blasenbildung kommt, hängt einerseits ab von der Stärke und Dauer der Irritation - nicht von ihrer Natur - , andererseits vom Ort der Schädigung, dessen Reaktionsfähigkeit, Empfindlichkeit und Angioarchitektonik, wenn man von den Besonderheiten bei bakteriellen Entzündungen absieht.

Die Entzündung nach Bestrahlung

Einer dieser Reize, der bei ausreichender Stärke im Gewebe eine Entzündung als Ausdruck einer Gewebsschädigung hervorruft, ist die Bestrahlung, wie sie vor allem in der Geschwulsttherapie angewandt wird. Dabei liegt die erforderliche Tumorvernichtungsdosis meist weit über dem Dosisbereich, der einem Organismus ohne zusätzliche Schutztherapie eben noch zugemutet werden kann.

Es kommt auch hier zu den typischen Erscheinungen der Entzündung, deren histologisches Korrelat Kernschwellung, Pyknose, Kernabschnürung, mehrgeteilte Kerne und Vakuolenbildung ist.

Wird besonders die Haut geschädigt, wie es früher meistens der Fall war, kommt es zur Dermatitis exsudativa, exfoliativa oder bullosa, je nach Stärke und Dauer der Bestrahlung. Da diese Veränderungen dem Auge leicht zugänglich sind, galten sie früher als Maßstab für die zulässige Bestrahlungshöchstdosis. Bei den neueren Apparaten, die mit harten oder ultraharten Strahlen arbeiten, wird die Haut weitgehend geschont, dafür treten mehr Schädigungen in den tieferen Geweben auf, so daß die Hauterscheinungen nicht mehr als Spiegel für die Strahlenverträglichkeit verwandt werden können (O e s e r und R ü b e 1958). So besteht bei Hohlorganen-Oesophagus, Ureter, Darm - die Gefahr der Stenose; drüsige Organe stellen ihre Funktion ein; die Lunge droht zu fibrosieren; bei der Niere kann es zur Strahlennephritis kommen. Bei der Bestrahlung des Kehlkopfes droht die Ausbildung eines Glottisoedemes, so daß die Bestrahlung unterbrochen werden muß.

Um nicht ein Übel - einen Tumor - mit einem anderen, oft nicht minder verhängnisvollen - den Bestrahlungsfolgen - auszutauschen, ist eine geeignete Schutztherapie im Sinne einer Beeinflussung der Entzündungsreaktionen dringend erforderlich.

Dabei ist zwischen Schutz- und therapeutischen Maßnahmen zu unterscheiden. Doch trifft für beide zu, daß sie nicht noch zusätzlich den Organismus belasten, also keine schädliche Nebenwirkung aufweisen dürfen.

Gewisse Fortschritte sind bereits durch die oben erwähnte Entwicklung neuartiger Apparate erzielt worden, die mit harten und ultraharten Bremsstrahlen arbeiten, wobei die Haut weitgehend geschont wird. Dennoch sind auch dabei Entzündungen leichterer oder schwererer Art im durchstrahlten Gewebe nicht zu vermeiden, z.T. sind sie nur in tiefere Gebiete verlagert.

In zahlreichen Versuchen wurde herausgefunden, daß Cyanide, gewisse SH-Verbindungen, manche Amine und Chelat-Bildner

sowie Substanzen, die eine Anoxämie im Gewebe herbeiführen, einen gewissen Strahlenschutzeffekt aufweisen. Leider ist jedoch ein großer Teil von ihnen wegen ihrer toxischen Nebenwirkungen beim Menschen nicht anwendbar.

Bei therapeutischen Maßnahmen ist nach den vorausgegangenen Erläuterungen zunächst an entzündungshemmende Substanzen zu denken, vor allem an die Corticoide und die Pyrazolderivate. Erstere allein zeigen jedoch nach eingehender Prüfung keine überzeugende Wirkung. Dagegen empfehlen besonders Schmidt (1962) und Hellriegel (1962) die Kombination beider Substanzen, da diese nach Untersuchungen von Geyer, Keibl und Pozenel (1960) in verschiedenen Phasen der Entzündung eingreifen und sich somit ergänzen. Es sollen die Pyrazolone hauptsächlich mit der initialen, vasculären Phase der Entzündung - der sogenannten "aktiven Hyperämie" - mit den Symptomen Rubor und Calor interferieren, während die Cortisone durch Normalisierung einer pathologisch gesteigerten Gefäßpermeabilität anti-exsudativ zu wirken scheinen. Mit dieser Medikation, unterstützt durch Vitamingaben zur Hebung der allgemeinen Infektabwehr, ließen sich bereits erfreuliche Erfolge erreichen.

Während aus der Reihe der Pyrazolone das Butazolidin schon lange als Antiphlogisticum Anwendung findet, wurde Tanderil erst vor wenigen Jahren als solches erkannt.

Tanderil

Das unter dem Firmennamen Tanderil bekannte 1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidin ist ein Stoffwechselprodukt (Metabolit 1) des Phenylbutazons, das von Burns, Brodie und Mitarbeitern (1955) nach Butazolidingaben im Urin nachgewiesen worden ist. Es wurde vor einigen Jahren zum ersten Mal von Pfister und Häfliger (1957) synthetisiert und seitdem gründ-

lichen pharmakologischen und klinischen Prüfungen unterzogen.

Experimentelle Arbeiten mit Tanderil

Es stellte sich heraus, daß sich seine pharmakologischen Eigenschaften zum großen Teil mit denen des Butazolidins decken. Daraus schloß Herrmann (1959) in seiner Arbeit über den Stoffwechsel des Butazolidins, daß dem Metaboliten 1 eine wesentliche Rolle im Wirkungsmechanismus der Ausgangssubstanz zufällt, zumal er feststellen konnte, daß Oxyphenylbutazon im Stoffwechsel rasch aus Butazolidin gebildet wird und eine lange Verweildauer im Blut hat. Bei Kaninchen und Ratten erreicht die Metabolit-1-Konzentration, bestimmt im Citratplasma ein bis zwei Stunden nach i.v.-Applikation von Butazolidin, die Hälfte der Plasmakonzentration der injizierten Substanz, nach 4-6 Stunden liegen die Konzentrationen der Ausgangssubstanz und des Metaboliten 1 gleich hoch, und bei noch späteren Bestimmungen übertrifft der Gehalt des Blutes an Oxyphenylbutazon sogar den des Butazolidins. Entsprechend der Resorptionsgeschwindigkeit bei i.p.- und p.o.-Gaben ist die Geschwindigkeit des intermediären Abbaus der Ausgangssubstanz noch größer oder etwas geringer. Bei chronisch behandelten Menschen wurde im Mittel ein Verhältnis Butazolidin/Metabolit von 2/1 gefunden. Als Halbwertzeit konnte Herrmann (1959) für Oxyphenbutazon bei Kaninchen vier bis fünf und bei Ratten acht Stunden ermitteln, während sie nach Burns et al. (1955) beim Menschen etwa zwei Tage beträgt. Dem beim Abbau von Butazolidin auftretenden Metaboliten 2 wurde wegen seiner kurzen Verweildauer im Blut von den Untersuchern keine große Bedeutung zugesprochen.

Wunderly (1960) stellte mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse fest, daß der Metabolit 1 ähnlich wie seine

Muttersubstanz im Blut nach Diffusion in den Hydratmantel der Serumproteine an diese gebunden vorliegt und zwar hauptsächlich an Serumalbumine wegen ihrer starken Hydratation. Daraus schloß er, daß die Verweildauer der Substanz im Blut abhängig sei von der Erneuerung der Blutproteine. Nach Untersuchungen von R e c h e n b e r g und H e r r m a n n (1961) wird beim Menschen bei guter oraler und rektaler Resorption nach drei bis fünf Tagen die höchste Blutkonzentration von 9-10 mg% erreicht.

Wie das Butazolidin wurde auch das Tanderil von W i l h e l m i (1960) auf seine pharmakologischen Eigenschaften hin, besonders hinsichtlich seiner antiphlogistischen, antipyretischen und analgetischen Wirkungen sowie der Toxizität untersucht.

Als Modell für eine akute Entzündung diente ihm das Formalinoedem an der Rattenpfote und die Formalinperitonitis der Ratte nach einer bereits 1952 und 1958 von ihm veröffentlichten Versuchsanordnung. Beide Male ließ sich eine deutliche antiexsudative Wirkung feststellen und bei der Formalinperitonitis auch ein rascher Übertritt des Präparates vom Blut in den Ascites.

Keine oder nur eine sehr geringe Wirkung ließ sich dagegen beim U.V.-Licht-Erythem des Meerschweinchens (Methode: W i l h e l m i 1950) und der U.V.-Entzündung mit Epithelnekrosen der Rattenbauchhaut (Methode: W i l h e l m i 1952) erzielen. Ebenso erwies sich Tanderil beim Serotoninoedem der Rattenpfote (Methode: T h e o b a l d , D o m e n j o z 1958) und beim Dextranoedem der Ratte (Methode: D o m e n j o z und Mitarbeiter 1957) als praktisch unwirksam. Auch eine Antihistaminwirkung konnte bei der Histaminquaddel des Meerschweinchens nach W i l h e l m i und D o m e n j o z (1951) nicht festgestellt werden. Im Gegensatz dazu sah D o m e n j o z (1960) schon bei kleinen Dosen eine Hemmung der histaminbedingten Gefäßkontraktion am isolierten, durchströmten Kaninchenohr nach K r a w k o w - P i s s e m s k i .

Bei der Granulontasche nach S e l y e (1953) als chronischer Modellentzündung hingegen konstatierte W i l h e l m i (1960) einen guten granulom- und exsudationshemmenden Effekt des Metaboliten 1, der sogar noch den des Butazolidins übertraf. Der Proteingehalt des Exsudates wurde jedoch nicht signifikant beeinflußt. Andere Untersuchungen ergaben, daß bei mit Tanderil vorbehandelten Kaninchen, Ratten und Hunden sich viel weniger Bauchfelladhaesionen nach Laparatomien und Eingriffen am Peritonaeum ausbildeten als bei unbehandelten operierten Tieren.

Zur Prüfung der antipyretischen Wirkung verwandte W i l h e l m i (1960) das Hefefieber bei der Ratte nach D o m e n j o z (1952) und erhielt dabei gute Ergebnisse, die zwischen den Werten von Butazolidin und Dipyrin lagen.

Einen zentralanalgetischen Effekt, wie er für Butazolidin nachgewiesen ist, konnte W i l h e l m i (1960) nach den Methoden von G o r d o n o f f (1958), G r o s s (1947) und W o o l f e und M a c D o n a l d (1944) nicht sicher erfassen. Lediglich bei der Hot-Plate-Methode nach letztgenanntem Autor zeigte sich eine analgetische Wirkung des Tanderil, während sich bei der elektrischen Reizung der Pulpa der oberen Incisivi bei Kaninchen nach G o r d o n o f f (1958) und bei der Irritation des Mäuseschwanzes durch Wärmestrahlen nach G r o s s (1947) kein Unterschied zwischen unbehandelten und den mit Tanderil behandelten Tieren erkennen ließ.

Die Testung der akuten Toxizität ergab folgende Werte für die LD50 (s.Tab.1).

Tab.1: Akute Toxizität LD50mg/kg (nach W i l h e l m i 1960)

Präparat	Maus		Ratte		Kaninchen
	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.
Butazolidin	112	680	150	1280	146
Metabolit 1	52	480	68	980	104

Daraus ist ersichtlich, daß Tanderil weitaus toxischer ist als Butazolidin. Bei der Untersuchung der subchronischen Toxizität, bei der Ratten vier Wochen lang mit Ausnahme der Sonntage täglich große Dosen Tanderil oral verabreicht wurden, erhielt W i l h e l m i (1960) bezüglich der Letalität während der Beobachtungszeit die folgende Zahl von Exitusfällen:

Tab.2: Subchronische Toxizität (nach W i l h e l m i 1960)

tägl.	125 mg/kg BM1 p.o.:	0/10 Exitus
"	250 " " " " :	4/20 "
"	500 " " " " :	15/20 "

Wie bei Butazolidin finden sich bei Tanderilapplikation Magenulcera, jedoch in weit geringerer Zahl (bei Butazolidin in 31 von 50, bei Tanderil in 4 von 50 Fällen bei gleichen verabfolgten Dosen von 150 mg/kg s.c.)

Dies entspricht etwa den klinischen Untersuchungen von S c h m i d (Erlangen), die ergaben, daß die Magensekretion mengenmäßig und im Fermentgehalt nach Butazolidin gesteigert war, aber nicht nach Tanderil; während beide die Magenmotilität einschränken.

Eine zytostatische Wirkung von Tanderil am Seeigelei konnte W i l h e l m i (1957) in weiteren Versuchen nicht feststellen. Dagegen ist eine Hemmwirkung auf die Hyaluronidase für Tanderil nachgewiesen, vermutlich ebenso wie bei Butazolidin durch Ausschüttung von Katecholaminen des Nebennierenmarks.

K l i n i s c h e E r f a h r u n g e n m i t T a n d e r i l

Aus den verschiedensten Kliniken sind schon Berichte über die Erfahrungen mit Tanderil als Antiphlogisticum veröffentlicht worden. So liest man bei H a r t (1960), B u r l e

(1958), Cardoe (1959), Mason und Cramer (1959), Barczyk und Röth (1960) von einer guten Magenverträglichkeit des Tanderil, was die meisten Teilnehmer des Symposiums über "Therapie und Prophylaxe von Strahlenreaktionen mit entzündungshemmenden Substanzen" in Valbella-Lenzerheide im Januar 1963 bestätigten, während nur wenige einzelne Patienten mit Magenbeschwerden nach Tanderileinnahmen sahen (Cocchi, Hellriegel (1962), Di Re 1960).

Giggelberger (1960) betonte die ausgezeichnete Leberverträglichkeit, die auch Hellriegel in seinem Referat bei obengenanntem Symposium hervorhob. Er hatte drei Patienten mit einer bereits bestehenden Leberparenchymschädigung gesehen, die Tanderil über Wochen gut vertrugen!

Im Gegensatz zum Butazolidin stellten Barczyk (1961) und Harwerth (1959) bei einer Medikation von 300-600 mg Tanderil pro die kaum mehr eine Wasserretention fest, auch eine Verzögerung der Wundheilung durch Oxyphenbutazon konnte von Connell (1959) und Miller (1960) ausgeschlossen werden.

Während die Ergebnisse beim U.V.-Erythem des Meerschweinchens negativ ausfielen, erhielt Geyer (1960) beim U.V.-Erythem des Menschen durch 400 mg Tanderil pro die eine ausgezeichnete Schutzwirkung.

Wie eine Reihe angelsächsischer Autoren vor ihnen (O'Reilly 1958, Vaugham und Howell 1958, Graham 1959) bestätigten Barczyk und Röth (1960) die gute antirheumatische Wirkung und stellten auch eine zuverlässige antipyretische Wirkung bei anderen entzündlichen Affektionen, z.B. Encephalitiden, Virusmeningitiden, Tumormetastasen usw. fest, wobei sie besonders auf die prompte Wirkung bei Virusinfekten hinwiesen.

Recht erfreuliche Mitteilungen wurden von chirurgischer Seite auf den beiden Symposien in Mailand und in Davos

(1964) über Tanderil gemacht. So konnten durch post- und z.T. auch präoperative Anwendung von Tanderil Schwellungszustände nach Operationen und Frakturen beträchtlich vermindert werden, was besonders bei Eingriffen im Bereich des Kehlkopfes von großem Vorteil ist, da so Tracheotomien vermieden werden können.

Von ebenso positiven Ergebnissen bei der Behandlung von Gelenkergüssen mit Tanderil, das die Resorption deutlich begünstigt, berichtet J e l i n e k .

Da es von verschiedenen pyrazolonhaltigen Medikamenten bekannt ist, daß sie Blutbildveränderungen, vor allem eine Agranulozytose hervorrufen können, empfiehlt die Firma Geigy, bei Tanderilmedikation regelmäßig Blutbildkontrollen durchzuführen. In der vorliegenden Literatur ist aber praktisch nie von einer ernstlichen Blutbildveränderung berichtet worden, die eindeutig auf Tanderilgaben zurückzuführen wäre. Nur B o s s e r t sah einen Patienten, bei dem unter Tanderil die Leukozytenzahl auf 1000 absank, aber ohne Agranulozytosesymptome.

Nach W i l h e l m i (1960) ist bisher noch nie ein Einfluß von Tanderil auf die Gerinnungsvorgänge beobachtet worden.

T a n d e r i l i n d e r S t r a h l e n t h e r a p i e

Einen interessanten Einblick in die bisherigen Erfahrungen mit Tanderil als Strahlenschutz und -therapeutikum bot das bereits erwähnte Symposium in Valbella-Lenzerheide (1963) über "Therapie und Prophylaxe von Strahlenreaktionen mit entzündungshemmenden Substanzen".

Tanderil wird erst seit kurzer Zeit bei Entzündungen nach Strahleneinwirkung angewandt. Nach W i l h e l m i sind in dieser Zeit wahrscheinlich mehr als 3000 Patienten damit

behandelt worden. Die Resultate, über die berichtet wurde, sind recht verschieden ausgefallen.

S c h m i d t (1962), der wohl über das größte mit Tanderil behandelte Krankengut aus allen Zweigen der Medizin verfügt, hat ausgezeichnete Erfahrungen gemacht. Das Medikament erlaubte ihm, höhere Strahlendosen zu applizieren - was gleichbedeutend ist mit einer größeren Wahrscheinlichkeit, das Malignom zu vernichten - ohne daß wie bei den Kontrollfällen starke Reaktionen der Haut oder Schleimhautoedeme, Fibrinbeläge, Schrumpfungen und Stenosen auftraten und eine Unterbrechung der Bestrahlung notwendig wurde. Auch in der z.T. dreijährigen Nachbeobachtungszeit zeigten sich keine Spätreaktionen. Da im Vergleich zu früheren Fällen weder eine verzögerte Regression der malignen Tumoren noch vermehrt Rezidive im Bestrahlungsgebiet auftraten, läßt sich auch eine Schutzwirkung von Tanderil auf den Tumor ausschließen.

Auch H e l l r i e g e l (1962) erhielt positive Ergebnisse bei der Strahlendermatitis sowohl bei der prophylaktischen als auch therapeutischen Medikation von Tanderil, besonders in der Verbindung mit Prednisolon, wie es auch S c h m i d t (1962) vorgeschlagen hat. Bei sehr hohen Strahlendosen wirkte seiner Erfahrung nach Tanderil aber nicht ausreichend, um eine Reaktion der Haut zu verhindern, wenn die entzündlichen Erscheinungen auch bedeutend geringer ausfielen als ohne Tanderilgaben.

Ebenso stellte C o c c h i (1963) fest, daß die Wirkung von Tanderil bei hohen Bestrahlungsdosen bei Tumoren der Mundhöhle, des Larynx und Pharynx unzureichend ist, während bei niedrigeren Dosen und vor allem prophylaktischen Tanderilgaben die Schluckbeschwerden gebessert werden konnten, nicht aber Oedem und Erythem der Schleimhaut.

F r i d r i c h , der Tanderil bei Bestrahlungen im ORL-Bereich anwandte, ist der Auffassung, daß trotz der Tanderilmedikation die typischen Strahlenreaktionen auftreten aber zeitlich verzögert, d.h. erst bei höheren Tumordosen.

Für sehr eindrucksvoll und wichtig hält er auch die wesentliche Verringerung der subjektiven Beschwerden.

Während De Vincentiis (1962), Croce und Simoncelli, Arposio und Babini (1961), Laconi und Barberi (1962) sowie Bossert neben anderen Fällen auch bei bestrahlten Patienten aus HNO-Kliniken gute antiphlogistische und antipyretische Erfolge mit Tanderil erzielten, konnte Kärche bei gleicher Anwendung absolut keine Wirkung feststellen und setzte deshalb das Mittel ab.

Pfeifer beobachtete auf dem Gebiet der Gynäkologie eine gute Beeinflussung der Strahlenfrühreaktionen. Auch Strahlenspätreaktionen sprachen auf Tanderilgaben an, so daß Pfeifer darin eine Möglichkeit sieht, die oft schwierige Differentialdiagnose zwischen Rezidiven eines bestrahlten Genitalkarzinoms und Strahlenspätreaktionen ex iuvantibus zu stellen.

Über ähnlich zufriedenstellende Ergebnisse aus dem gynäkologischen Krankengut berichten Di Re (1960) und Heinzel, Scharz und Sell von einer gemischten Patientenauswahl, wobei Sell allerdings keine positive Auswirkung von Tanderil auf das Allgemeinbefinden feststellen konnte.

So unterschiedlich die Ergebnisse bei der klinischen Anwendung von Tanderil als Strahlenschutz und -therapeutikum sind, so verschieden fielen auch die Resultate bei den experimentellen Arbeiten zu dieser Fragestellung aus.

Crosta und Favero (1962) sahen sowohl nach einmaliger als auch nach mehrfacher Bestrahlung bei mit Tanderil behandelten Meerschweinchen makroskopisch und mikroskopisch geringere entzündliche Veränderungen als bei der Kontrollgruppe.

Dagegen stellten Maggiora und Brun (1963) bei Tanderilgaben vor der Bestrahlung im Gegensatz zu Serotonin keine Schutzwirkung gegen Haarverlust an der Meerschwein-

chenflanke fest. Auch K ä r c h e r berichtet von negativen Ergebnissen bei seinen enzymatischen und histochemischen Untersuchungen an ganzkörperbestrahlten Ratten. Seiner Meinung nach wird die schädigende Wirkung der Bestrahlung durch Tanderilgaben eher verstärkt als gebessert.

G r a e b n e r (1963) wiederum machte die Erfahrung mit bestrahlten Mäusen, daß durch Tanderil eine deutliche Verminderung der 30-Tage-Mortalität und eine starke Abschwächung der Durchfälle zu erzielen war, wenn es nach dem Strahleninsult gegeben wurde; Tanderil vor der Bestrahlung war wirkungslos. Auch H e i n z e l hatte gute entzündungshemmende Erfolge mit Tanderil bei bestrahlten und mehrfach mit Senföl bepinselten Rattenschwänzen.

Diese Berichte zeigen, wie uneinheitlich bisher die Wirkung von Tanderil von den einzelnen Autoren beurteilt wird. Noch verwirrender werden die Aussagen, wenn man die Frage erörtert, ob Tanderil prophylaktisch oder therapeutisch angewandt werden soll.

Daher sind weitere tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise von Tanderil wünschenswert.

M a t e r i a l u n d M e t h o d e

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob Tanderil in therapeutischer Anwendung bei ganzkörperbestrahlten Ratten signifikante Unterschiede der Absterberate, der Gewichtskurven oder irgendwelcher anderer makroskopischer Erscheinungen im Gegensatz zur Kontrollgruppe bewirkte. Bei den Tieren handelte es sich um Inzuchtratten vom Stamme Druckrey CB1.

Es wurden im Versuch nur männliche Ratten verwandt, da mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß Unterschiede in der Reaktionsweise zwischen Männchen und Weibchen bestehen. Über das unterschiedliche Reaktionsverhalten von Männchen und Weibchen in Tierversuchen ist bereits mehrfach berichtet worden.

So konnten z.B. Freedland, Krakowski und Waisman (1962) bei Ratten feststellen, daß die Phenylalaninhydroxylaseaktivität in der Leber nicht nur vom Alter, sondern auch vom Geschlecht abhängig ist: Bei männlichen Tieren steigt die Aktivität bis zum 49. Lebenstag an und fällt danach stufenweise bis auf einen Endwert ab, der aber deutlich höher liegt als bei weiblichen Tieren, deren Aktivität nur bis zum 40. Lebenstag zunimmt, um dann auf den konstanten Wert von ausgewachsenen Weibchen abzusinken.

Auch Bernick, Hyman und Paldino (1956) haben Unterschiede im Reaktionsverhalten zwischen männlichen und weiblichen Kaninchen angetroffen und zwar in der intrahepatischen Verteilung von Thorotrast und dem Farbstoff Evansblau (T-1824). Bei Weibchen fanden sie 120 min nach Injektion von T-1824 die Farbstoffgranula hauptsächlich in den Kupffer'schen Sternzellen und nur Spuren von Farbstoff im Cytoplasma von einigen wenigen Leberzellen; bei den Männchen war es genau umgekehrt. Nach vorheriger Thorotrastgabe waren die Kupffer'schen Zellen bei den Weibchen nur mit Thorotrast angefüllt und stark geschwollen, so daß die Sinusoide der Leber z.T. vollständig blockiert waren. Bei den Männchen zeigte sich das Thorotrast unregelmäßig über die Kupffer'schen Zellen verteilt, die aber nicht vergrößert waren und ihre normale Sternfigur aufwiesen. Dies mag auch die früheren Versuche von Paldino und Hyman (1956) erklären, bei denen sich ergeben hatte, daß bei weiblichen Ratten das Verschwinden von Farbstoff nach Injektion aus dem Blut durch Vorbehandlung mit Thorotrast verzögert wird, bei männlichen Tieren aber nicht.

Ebenso fanden Hargreaves und Deutsch (1952) eine höhere Katalaseaktivität der männlichen Rattenleber, während Netter, Cohn und Shore (1961) feststellten, daß weibliche Ratten 10-20mal mehr freies endogenes Histamin ausscheiden als Männchen.

Um mögliche Unterschiede zu erfassen, lief in gleicher Anordnung ein Parallelversuch mit weiblichen Ratten (Diss. Jochem).

Die Tiere waren jeweils zu fünft in einem Käfig untergebracht und wurden unter gleichbleibender Stalltemperatur gehalten. Ihre Ernährung bestand aus "Altromin", einem nicht erhitzten Preßfutter der Firma Altrogge, Lage (Lippe), und Wasser, beides ad libitum.

Da verschiedene Tierstämme oft ganz unterschiedlich auf ein Medikament reagieren, wurde in einem Vorversuch die akute Toxizität von Tanderil für Druckrey-Ratten geprüft, indem die LD50 ermittelt wurde. Es standen dabei 35 männliche Druckrey-Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 178 g zur Verfügung, die in sieben Gruppen zu je fünf Tieren, entsprechend den verschiedenen Dosen, aufgeteilt waren. Ihnen wurde Tanderil durch eine einmalige i.p.-Injektion appliziert und zwar in einem Dosisbereich von 10 mg/kg Körpergewicht bis 250 mg/kg Körpergewicht, sodaß jeweils eine Dosis um 40 mg/kg Körpergewicht über der nächstfolgenden lag. Zur Gewichtskontrolle wurden alle Tiere am 4., 7., 11., 18. und 28. Tag gewogen, sowie am 1. Tag vor der Tanderilinjektion, um einen Ausgangswert zu erhalten. An denselben Tagen wurden bei je zwei Ratten aus jeder Gruppe, die durch eine Markierung am Ohr gekennzeichnet waren, das Blutbild untersucht, um auch hier etwaige Veränderungen durch das verabfolgte Medikament zu erfassen. Als Bezugswerte wurden wiederum die Ergebnisse der Blutkontrolle vor der Tanderilapplikation angesehen.

Dabei wurde morgens vor der ersten Fütterung den durch ein Loch oder eine Kerbe in einem oder beiden Ohren gekennzeichneten Tieren zur Blutgewinnung etwa 2-3 mm der Schwanzspitze abgeschnitten und das Blut in üblicher Weise entnommen und untersucht, und zwar die Hb-Konzentration mit dem Zeiß-Ikon-Hämometer bestimmt, die Erythrozyten und Leukozyten gezählt und nach Pappenheim gefärbte Blutausstriche differenziert. Zur Blutstillung wurden danach die Schwanzspitzen der Ver-

suchstiere über einer Spiritusflamme abgesengt. In gleicher Weise wurde auch bei den weiteren Blutabnahmen verfahren.

Da das in Pulverform vorliegende Tanderil als i.p.-Injektion appliziert wurde, mußte es zuvor in Lösung mit entsprechender Konzentration gebracht werden. Jedes Tier sollte in 1 ccm Lösung die auf das durchschnittliche Körpergewicht von 178 g berechnete Menge Tanderil erhalten und zwar die sieben Gruppen in ansteigenden Dosen von 10, 50, 90, 130, 170, 210 und 250 mg/kg Körpergewicht. Dabei ging man von 35 ml Stammlösung mit der höchsten Konzentration (=44,5 mg/ml) aus, die unter Erwärmen auf 40-50^{0} und einem Zusatz von 4,83 ml 1n NaOH hergestellt und mit HCl auf einen pH von 7,4 eingestellt worden war. Diese konnte, nachdem sie filtriert worden war, mit aqua dest. in geeigneten Mengen auf die gewünschte Konzentration entsprechend den oben angegebenen Dosen verdünnt werden.

Nach der Injektion wurden die Tiere dreißig Tage lang beobachtet und, wie oben bereits berichtet, laufend Gewichte und Blutbilder kontrolliert.

Alle Versuchstiere wurden anschließend seziert, wodurch andere Krankheiten, besonders Tuberkulose, aufgedeckt werden sollten, die das Versuchsergebnis verändern konnten.

Um festzustellen, ob Tanderil unterschiedlich auf verschiedene Tierstämme wirkt, lief parallel ein Toxizitätsversuch mit 30 männlichen Wistar-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 267 g. Die Versuchsanordnung entsprach der eben beschriebenen, nur war auf die niedrigste Dosis und auf die Blutkontrollen verzichtet worden.

Der Hauptversuch wurde mit 80 männlichen Druckrey-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 223,5 g durchgeführt. Alle Tiere wurden bestrahlt, und zwar mit Röntgendosen von 650 - 1000 R , wobei eine Bestrahlungsdosis jeweils um 50 über der vorhergehenden lag. Die Bestrahlung erfolgte in Einzelkäfigen aus Plexiglas, immer zwei gleichzeitig mit einer 200 KV-Röntgenstrahlung bei 16mA,0,5mm Cu-Filterung,

einem Focus-Haut-Abstand von 40 cm und einem Tubus von der Größe 20 x 24 cm. Zu jeder der acht Gruppen gehörten fünf Ratten, die anschließend mit Tanderil behandelt wurden, und fünf als Kontrolle. Dabei war darauf geachtet worden, daß die Durchschnittsgewichte der Tanderil- und der Kontrollserie etwa gleich waren.

Da die therapeutische Wirkung des Tanderil erprobt werden sollte, erhielten die Ratten der Tanderilserie die erste der zehn i.p.-Injektionen erst am ersten Tag nach der Bestrahlung. Es mußte täglich gespritzt werden, um über längere Zeit einen einigermaßen konstanten Blutspiegel zu erreichen, da nach H e r r m a n n (1959) die Halbwertszeit von Tanderil im Plasma der Ratte nur 8 Stunden beträgt. Jedem Tier wurde die gleiche Menge verabfolgt, nämlich 20 mg/kg des Durchschnittsgewichtes, etwa 1/6 der LD50, das sind 4,47 mg pro Tier bei einem Körpergewicht von 223,5 g.

Die Tanderillösung war wieder in gleicher Weise wie im Vorversuch hergestellt worden, indem die für alle Tiere ausgewogene Menge Tanderil mit der entsprechenden Menge aqua dest. und NaOH unter Erwärmen auf 40-50^{o} gelöst, mit HCl auf pH7,4 gebracht und anschließend filtriert worden war. Da diese Lösungen nur einen Tag lang haltbar sind, mußten sie jedesmal vor dem Spritzen frisch angesetzt werden.

Auf Blutkontrollen war verzichtet worden, da diese einerseits eine zusätzliche Noxe für die Tiere bedeutet hätten, die die Ergebnisse eventuell beeinflussen könnte, und andererseits im Vorversuch keine Wirkung von Tanderil auf das Blutbild festgestellt worden war. Alle Tiere waren einmal vor der Bestrahlung und einmal am Ende des Versuchs gewogen worden.

Wie im Vorversuch wurden auch diesmal wieder alle Tiere zum Versuchsende seziert.

Ergebnisse

Die Tiere im Vorversuch mit letalen Tanderildosen starben zum größten Teil in den ersten Stunden nach der Injektion, bei den übrigen Tieren ließen sich keine auffälligen Symptome feststellen, die auf das verabreichte Medikament zurückzuführen waren. Die Wirkung der verschiedenen Dosen läßt sich in einer Dosis-Effekt-Kurve darstellen (Abb.1).

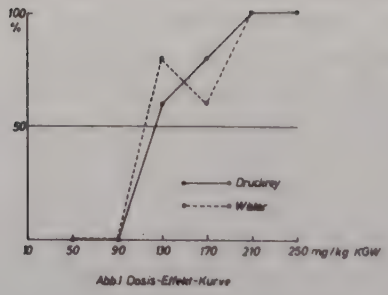

Abb.1 Dosis-Effekt-Kurve

Abb.1: Relative Mortalität, d.h. das Verhältnis der Exitusfälle zur Ausgangszahl in jeder Gruppe, bezogen auf die Tanderildosen, angegeben in mg/kg Körpergewicht.

Sie zeigt, daß bis einschließlich zu der Gabe von 90 mg/kg Körpergewicht alle Tiere überleben. Bei den Gruppen, die

210 bzw. 250 mg/kg Körpergewicht Tanderil erhielten, verendeten alle Ratten, und zwar trifft dies sowohl für den Druckrey- als auch für den Wistarstamm zu. Zwischen den Werten von 90 mg/kg Körpergewicht und 210 mg/kg Körpergewicht steigt die Mortalität bei den Druckrey-Ratten gleichförmig an, während sie bei den Wistar-Ratten einige Schwankungen zeigt, die sich wohl auf die relativ kleine Zahl von Versuchstieren zurückführen lassen. Im ganzen betrachtet kann aber gesagt werden, daß sich in der Wirkung von Tanderil auf die beiden Rattenstämme kein Unterschied herausstellte. Nach der Methode von K ä r b e r (B e h r e n s und S c h l o s s e r 1957) wurde für die Druckrey-Ratten eine LD50 von 128,8 ± 10,4 mg/kg Körpergewicht, für die Wistar-Ratten von 126,9 ± 11,95 mg/kg Körpergewicht errechnet (s.Anlage), wobei die Differenz von 2 mg/kg Körpergewicht absolut im Zufallsbereich liegt.

Die Gewichtskurven zeigen keine Beeinflussung durch Tanderil (Abb.2), d.h. sie steigen kontinuierlich von 180 bis

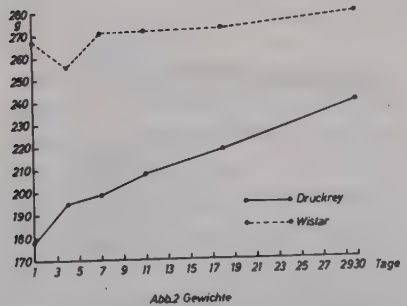

Abb.2 Gewichte

Abb.2: Durchschnittsgewichte in g im Verlauf des Vorversuchs.

240 g an bzw. halten sich auf der Höhe des Ausgangswertes von etwa 270 g. Die stärkere Steigung der Druckrey-Kurve dürfte darauf zurückzuführen sein, daß diese Tiere noch jung waren und naturgemäß eine größere Wachstumstendenz zeigten als die Wistar-Ratten, die schon bei Versuchsbeginn ausgewachsen waren und ein höheres Ausgangsgewicht hatten.

Auch an den Blutbildern ließen sich keine Veränderungen durch Tanderil feststellen. In den Abb.3 bis 7 ist das Verhalten von Hb, Erythrozyten, Gesamtleukozyten, Granulozyten und Lymphozyten während der Versuchsdauer graphisch dargestellt. Es zeigt sich ein ganz uncharakteristischer Kurvenverlauf in allen fünf Abbildungen. Der leichte Abfall des Hb und der Erythrozyten in den ersten Versuchstagen, sowie ein geringer Anstieg von Gesamtleukozyten, Granulozyten und Lymphozyten in dieser Zeit sind auf die Blutabnahmen

Abb.3 Hämoglobin

Abb.4 Erythrozyten

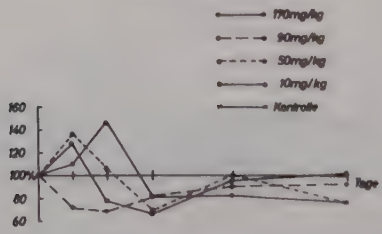

Abb.5 Lymphozyten

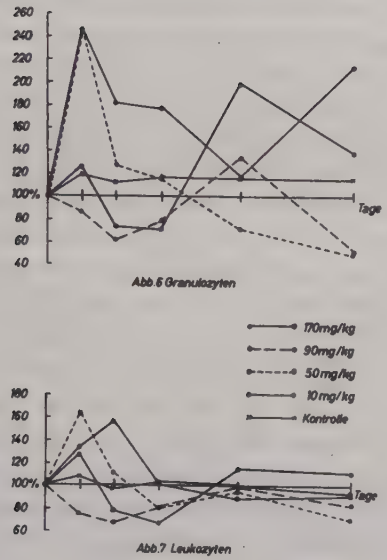

Abb.3-7: Verhalten von Hb, Erythrozyten, Gesamtleukozyten, Granulozyten und Lymphozyten während der Versuchsdauer, dargestellt in Relativprozenten, bezogen auf den Ausgangswert, der gleich 100% gesetzt wurde.

an sich, die gerade zu Beginn des Versuchs sehr dicht aufeinander folgten, zurückzuführen, wie eine in die Abbildung eingetragene Vergleichskurve zeigt, die sich bereits bei früheren Versuchen (Lit.: P e t e r s und B a u e r 1960) ergeben hat und die die Blutveränderungen allein durch die Blutabnahmen darstellt.

Es läßt sich also nach dem Toxizitätsversuch sagen, daß i.p.-Gaben von Tanderil bei Ratten weder auf die Gewichtszunahme noch auf das Blutbild eine negative Wirkung ausüben.

Nach der Bestrahlung wurden die Tiere des Hauptversuches 30 Tage lang beobachtet. Dabei ließen sich schon vom ersten Tag an die typischen Strahlenschäden erkennen. Die Ratten wurden apathisch, bekamen ein glanzloses, struppiges Fell und besonders bei den Tieren mit den höchsten Strahlendosen stellte sich bald Durchfall ein und zwar ohne Unterschied bei Tanderil- und Kontrollserie. In der Tanderilserie starben am 3., in der Kontrollserie am 4. Tag die ersten Tiere, wie sich aus Abb.8 erkennen läßt. Des weiteren zeigt die Abbildung, daß bis zum 11. Tag in beiden Serien die Tiere etwa gleichmäßig sterben. Am 12. Tag starben in der Tanderilserie die letzten Tiere. Bis zum 15. Tag liegt die Überlebensrate der Kontrolltiere noch etwas über der der Tanderilserie, sie erreicht letztere am 16. Tag und unterschreitet sie noch am 20. Tag, an dem der letzte Todesfall im Versuch auftrat. Bei der Sektion vor allem der kurz nach der Bestrahlung verendeten Ratten fand man eine stark verkleinerte Milz, die auf die Strahlenwirkung zurückzuführen war. Sie wies keine Unterschiede bei beiden Serien auf.

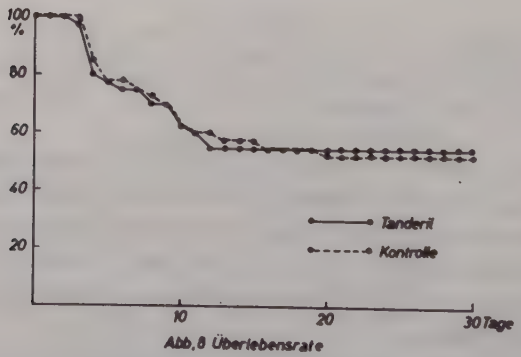

Abb.8: Relative Überlebensrate, d.h. das Verhältnis von überlebenden Tieren zur Gesamtzahl jeder Serie, im Verlauf von 30 Tagen.

Die überlebenden Ratten erholten sich relativ rasch wieder, wurden lebendiger, das Fell glättete sich und die Durchfälle ließen nach. Bei den Sektionen am Ende der Versuche zeigten auch die Milzgrößen Normalisierungstendenzen.

Auch die Gewichtsverhältnisse ließen keine Unterschiede zwischen beiden Serien erkennen. Die Durchschnittsgewichte der einzelnen Tiergruppen stiegen in gleicher Weise bei der Tanderil- wie auch bei der Kontrollserie an, wie Tabelle 3 zeigt.

Tab.3: Gewichte

Kontrollserie				Tanderilserie			
Käfig Nr	Dosis	Beginn	Ende	Käfig Nr	Dosis	Beginn	Ende
91	1000R	224,4	-	65	1000R	224,0	-
94	950R	209,6	-	45	950R	207,2	-
31	900R	232,0	234,0	9	900R	230,4	255,3
64	850R	238,2	223,0	93	850R	259,6	253,0
17	800R	222,2	225,0	50	800R	211,4	214,0
21	750R	226,2	248,7	77	750R	225,8	222,3
99	700R	214,4	239,2	27	700R	212,6	212,8
72	650R	218,4	229,0	52	650R	217,6	233,6

Stellt man die Wirkung der Bestrahlung in Abhängigkeit von der verabfolgten Dosis dar (Abb.9), so erkennt man, daß die Dosis-Effekt-Kurve durch die Tanderilwirkung etwas nach rechts verschoben wird. Rechnerisch erhält man für die Tanderilserie als LD50 838 ± 39 R, für die Kontrollserie 830 ± 28 R. Nach der Signifikanzberechnung von B e h r e n s und S c h l o s s e r (1957) ließ sich die Differenz aber nicht statistisch sichern (s.Anlage).

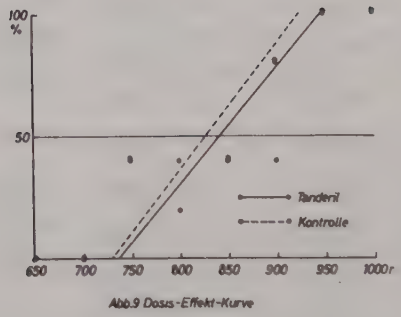

Abb.9 Dosis-Effekt-Kurve

Abb.9: LD50 Bestimmung nach Röntgenbestrahlung. Verhältnis der Exitusfälle zur Ausgangszahl in jeder Gruppe, bezogen auf die verabfolgten Strahlendosen in R.

Diskussion

Eine wichtige Frage lautet, wie man die unerwünschten Nebenerscheinungen der Bestrahlung in Form von entzündlichen Veränderungen des gesunden durchstrahlten Gewebes verhindern oder wenigstens so weit lindern kann, daß man auch hohe Strahlendosen, die oft zur Vernichtung eines Tumors notwendig sind, verabreichen kann, ohne mit großen Komplikationen seitens der Haut, der Schleimhäute und auch tiefer gelegener Organe rechnen zu müssen.

Dabei kommen Schutz- und therapeutische Maßnahmen in Frage.

Da es sich bei den Bestrahlungsfolgen u.a. um entzündliche Erscheinungen handelt, müßte man therapeutisch mit antiphlogistischen Mitteln eingreifen können. Da die Entzündung ein sehr komplexes Geschehen ist und man bei der experimentellen Testung eines Medikamentes immer nur den Einfluß des Mittels auf eine Teilerscheinung der Entzündung feststellt, kann eine einzelne Versuchsreihe noch nichts Endgültiges über die Wirkung als Antiphlogisticum aussagen, sondern erst ein Testspektrum.

Tanderil, ein Pyrazolderivat und Abkömmling des Butazolidins, hat sich in vielen verschiedenen Tier- und klinischen Versuchen als gutes Antiphlogisticum erwiesen. Vor allem hat sich herausgestellt, daß es sehr gut verträglich ist und weniger Nebenerscheinungen hervorruft als Butazolidin und daher gerade für eine Langzeittherapie geeigneter erscheint.

Über seine Wirksamkeit bei Strahlenschäden herrscht in der Literatur noch keine einheitliche Meinung.

Die oben beschriebene Testung von Tanderil in therapeutischer Anwendung an ganzkörperbestrahlten männlichen Ratten ergab in einem Vorversuch keine toxischen Auswirkungen auf das Blutbild oder andere makroskopische Veränderungen bei der Sektion und im Verhalten der überlebenden Tiere.

Im Bestrahlungsversuch zeigte die Tanderilserie eine leichte Tendenz zu einer höheren Überlebensrate als die Kontrollserie. Der Unterschied ließ sich jedoch nicht statistisch sichern.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ist zu folgern, daß Tanderil auch in hohen Dosen das Blutbild nicht beeinflußt. Dieses Ergebnis ist besonders für den Strahlentherapeuten von Bedeutung, da jedes Pharmakon, welches das Blutbild negativ beeinflußt, zur Kombination mit der Strahlenbehandlung nicht verwendet werden darf.

Das Nichtauftreten einer Veränderung der LD50 durch Tanderil nach Röntgenbestrahlung weist auf zwei Fakten hin. Einmal ist es mit ein Beweis dafür, daß die Strahlenreaktion durch Tanderil nicht beeinflußt wird. Dieses bedeutet für die Strahlentherapie, daß in Fällen, in denen die Entzündungsreaktionen so stark verlaufen, daß die Bestrahlungsserie abgebrochen werden müßte, durch die Zugabe von Tanderil diese Reaktionen in verträglichen Grenzen gehalten werden können und die Tumordosis uneingeschränkt verabfolgt werden kann, ohne daß die Strahlenwirkung durch Tanderil herabgesetzt würde.

Zum anderen besagt das Ergebnis, daß die strahlentherapeutische Behandlung der strahlenbedingten entzündlichen Erscheinungen nach Ganzkörperbestrahlung wohl eine Tendenz zur Steigerung der LD50 nach Röntgenbestrahlung aufweist, der Effekt jedoch nicht so groß ist, als das er statistisch zu sichern wäre. Daraus darf geschlossen werden, daß eine therapeutische Behandlung der Entzündungsreaktionen nach einer Ganzkörperbestrahlung im Rahmen von Strahlenschutzmaßnahmen wenig sinnvoll erscheint, da dieser Faktor im Ablauf der post radiationem auftretenden Reaktionen von geringerer Bedeutung ist, wie die Ergebnisse gezeigt haben.

Zusammenfassung

Die LD50/30 für Tanderil wurde bei männlichen Ratten unserer institutseigenen Stämme: Druckrey CB1 und Wistar mit 129 mg/kg Körpergewicht bzw.127 mg/kg Körpergewicht ermittelt. Für die Versuche zur Behandlung der post radiationem auftretenden Entzündungsreaktionen wurde den Ratten eine tägliche Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht über 10 Tage p.r. intraperitoneal injiziert.

Die Bestimmung der LD50/30 von männlichen Druckrey-Ratten für 200 kV Röntgenstrahlen ergab für die Kontrollreihe (40 Tiere) eine Dosis von 830R und für die Versuchsreihe (40 Tiere) mit Tanderil eine Dosis von 838R. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den beiden Reihen nicht. Aus dem Verlauf der Absterbekurven ist eine Tendenz zur besseren Überwindung des Strahleninsultes unter Einwirkung von Tanderil festzustellen.

Das Ergebnis kann mit als Hinweis dafür genommen werden, daß die Strahlenreaktionen durch therapeutische Gaben von Tanderil nicht beeinflußt werden.

Anlage

Vorversuch (Druckrey männl.)

1. Dosis (mg/kg)	2. log Dosis	3. Gruppen-abstand	4. Tierzahl/ Gruppe	5. Mort. %	6. Mittl. Mort.-%	7. Spalte 3x6
90	1,9540	0,1600	5	0	30	4,8
130	2,1140	0,1165	5	60	70	8,155
170	2,2305	0,0915	5	80	90	8,235
210	2,3220		5	100		
						Σ = 21,190

$$\log \text{Dos.Mort.100\%} - \frac{\Sigma \text{ Spalte 7}}{100} = \log M$$

2,3220 - 0,2119 = 2,1101 $\quad M = LD_{50} = 128{,}8$ mg/kg KGW

1. log Dosis	2. Gruppen-abstand	3. Mort. %	4. Mittl. Mort.-%	5. Mittl. Überleb.-%	6. Spalte 2x4 bzw.5
1,9540	0,1561	0	25		3,9025
(2,1101)	0,0039	(50)		45	0,1755
2,1140	0,1165	60		30	3,495
2,2305	0,0915	80		10	0,915
2,3220		100			
					Σ = 8,4880

Vorversuch (Wistar männl.)

1. Dosis (mg/kg)	2. log Dosis	3. Gruppen-abstand	4. Tierzahl/ Gruppe	5. Mort. %	6. Mittl. Mort.-%	7. Spalte 3x6
90	1,9540	0,1600	5	0	40	6,4
130	2,1140	0,1165	5	80	70	8,155
170	2,2305	0,0915	5	60	80	7,32
210	2,3220		5	100		
						Σ = 21,875

$$\log \text{Dos.Mort.100\%} - \frac{\Sigma \text{ Spalte 7}}{100} = \log M$$

2,3220 - 0,2187 = 2,1033 $\quad M = LD_{50} = 126{,}9$ mg/kg KGW

1. log Dosis	2. Gruppen-abstand	3. Mort. %	4. Mittl. Mort.-%	5. Mittl. Überleb.-%	6. Spalte 2x4 bzw.5
1,9540		0			
	0,1493		25		3,7325
(2,1033)		(50)			
	0,0107			35	0,3745
2,1140		80			
	0,1165			30	3,495
2,2305		60			
	0,0915			20	1,83
2,3220		100			
					Σ = 9,4320

Wistar männl.

$$\log \varepsilon = \frac{\Sigma \text{ Spalte } 6}{62{,}25 \quad n}$$

$$\log \varepsilon = \frac{9{,}432}{62{,}25 \quad 13{,}75} = \frac{9{,}432}{62{,}25 \times 3{,}71} = 0{,}0408$$

$\log M = 2{,}1033 \pm 0{,}0408$

$\underline{M = 126{,}9 \text{ mg} \pm 11{,}95 \text{ mg}}$

Tierzahl n:

5x0,50	=	2,50
5x1,00	=	5,00
5x0,75	=	3,75
5x0,50	=	2,50
		13,75

2,1033	2,1033
- 0,0408	+ 0,0408
2,0625	2,1441
115,5	139,4

Druckrey männl.

$$\log \varepsilon = \frac{8{,}488}{62{,}25 \quad 13{,}75} = \frac{8{,}488}{62{,}25 \times 371} = 0{,}03675$$

$\log M = 2{,}1101 \pm 0{,}03675$

$\underline{M = 128{,}8 \text{ mg} \pm 10{,}4 \text{ mg}}$

Tierzahl n:

5x0,50	=	2,50
5x0,75	=	3,75
5x1,00	=	5,00
5x0,50	=	2,50
		13,75

2,1101	2,1101
- 0,0367	+ 0,0367
2,0734	2,1468
118,5	139,3

$$\sigma_D = \sqrt{\frac{\sigma_w^2}{n_{Dr}} + \frac{\sigma_{Dr}^2}{n_w}} = \sqrt{\frac{11,95^2}{13,75} + \frac{10,4^2}{13,75}} = \sqrt{10,4 + 7,87} = \sqrt{18,27} = 4,275$$

$M_D = M_{Dr} - M_w = 128,8 - 126,9 = 1,9$ mg

$M_D = 1,9$ mg $\quad \sigma_D = 4,275$

$$t = \frac{M_D}{\sigma_D} = \frac{1,9}{4,275} = 0,4445$$

Hauptversuch (Tanderil männl.)

1. Dosis	2. log Dosis	3. Gruppen-abstand	4. Tierzahl/ Gruppe	5. Mort. %	6. Mittl. Mort.-%	7. Spalte 3x6
700	2,8440	0,0310	5	0	20	0,62
750	2,8750	0,0280	5	40	40	1,12
800	2,9030	0,0260	5	40	40	1,04
850	2,9290	0,0245	5	40	40	0,98
900	2,9535	0,0235	5	40	70	1,64
950	2,9770		5	100		
						Σ = 5,40

$$\log \text{Dos.Mort.100\%} - \frac{\Sigma \text{ Spalte 7}}{100} = \log M$$

$$2{,}9770 - 0{,}054 = 2{,}9230 \qquad M = LD_{50} = 838 \text{ R}$$

1. log Dosis	2. Gruppen-abstand	3. Mort. %	4. Mittl. Mort.-%	5. Mittl. Überleb.-%	6. Spalte 2x4 bzw.5
2,8440	0,0310	0	20		0,62
2,8750	0,0280	40	40		1,12
2,9030	0,0200	40	45		0,90
(2,9230)	0,0060	(50)		55	0,33
2,9290	0,0245	40		60	1,47
2,9535	0,0235	40		30	0,705
2,9770		100			
					Σ = 5,145

Hauptversuch (Kontrolle männl.)

1. Dosis	2. log Dosis	3. Gruppen-abstand	4. Tierzahl/ Gruppe	5. Mort. %	6. Mittl. Mort.-%	7. Spalte 3x6
700	2,8440	0,0310	5	0	20	0,62
750	2,8750	0,0280	5	40	30	0,84
800	2,9030	0,0260	5	20	30	0,78
850	2,9290	0,0245	5	40	60	1,47
900	2,9535	0,0235	5	80	90	2,11
950	2,9770		5	100		
						Σ = 5,82

$$\log \text{Dos.Mort.100\%} - \frac{\Sigma \text{Spalte 7}}{100} = \log M$$

$$2{,}9770 - 0{,}0582 = 2{,}9188 \qquad M = LD_{50} = 830\ ^{R}$$

1. log Dosis	2. Gruppen-abstand	3. Mort. %	4. Mittl. Mort.-%	5. Mittl. Überleb.-%	6. Spalte 2x4 bzw.5
2,8440	0,0310	0	20		0,62
2,8750	0,0280	40	30		0,84
2,9030	0,0158	20	35		0,553
(2,9188)	0,0102	(50)		55	0,561
2,9290	0,0245	40		40	0,98
2,9535	0,0235	80		10	0,235
2,9770		100			
					Σ = 3,789

Kontrolle männl.

$$\log \varepsilon = \frac{\Sigma \text{ Spalte } 6}{62{,}25 \quad n}$$

$$\log \varepsilon = \frac{3{,}789}{62{,}25 \quad 17{,}5} = \frac{3{,}789}{62{,}25 \times 4{,}18} = 0{,}01457$$

$\log M = 2{,}9188 \pm 0{,}01457$

$M = 830R \pm 28R$

Tierzahl n:

5x0,75	=	3,75
5x1,00	=	5,00
5x1,00	=	5,00
5x0,75	=	3,75
		17,50

2,9188	2,9188
- 0,0146	+ 0,0146
2,9042	2,9334
802	858

Tanderil männl.

$$\log \varepsilon = \frac{5{,}145}{62{,}25 \quad 17{,}5} = \frac{5{,}145}{62{,}25 \times 4{,}18} = 0{,}01977$$

$\log M = 2{,}9230 \pm 0{,}01977$

$M = 838 \pm 39$ R

Tierzahl n:

5x0,75	=	3,75
5x1,00	=	5,00
5x1,00	=	5,00
5x0,75	=	3,75
		17,50

2,9230	2,9230
- 0,0198	+ 0,0198
2,9032	2,9428
800	878

$$\sigma_D = \sqrt{\frac{\sigma_K^2}{n_T} + \frac{\sigma_T^2}{n_K}} = \sqrt{\frac{28^2}{17,5} + \frac{39^2}{17,5}} = \sqrt{44,8 + 86,8} = \sqrt{131,6} = 11,46$$

$$M_D = M_T - M_K = 838 - 830 = 8_R$$

$$\underline{M_D = 8_R \quad \sigma_D = 11,46}$$

$$t = \frac{M_D}{\sigma_D} = \frac{8}{11,46} = 0,698$$

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Arposio, M., Babini, L. Riv.Pat.Clin.16, 12, 887-896 (1961)

2. Barczyk, W., Röth, G. Praxis, 49, 23, 589-591 (1960)

3. Barczyk, W. Deutsch.med.J.12, 11, 402-404 (1961)

4. Behrens, B., Schlosser, L.: Arch.exper.Path.u.Pharmakol.230, 59-72 (1957)

5. Bernick, S., Hyman, Ch., Paldino, R.L.: The Anatom. Rec.126, 213-219 (1956)

6. Burley, D.M. Lancet, 1, 774 (1958)

7. Burns, J.J., Rose, R.K., Goodwin, S., Reichenthal, J., Horning, E.C., Brodie, B.B.: J.Pharmacol,exp.Ther. 113, 486 (1955)

8. Cardoe, N. Ann.rheum.Dis.18, 3, 244-247 (1959)

9. Cocchi, M. Eingereicht in der "Radiologia clinica"

10. Connell, J.F., Rousselot, L.M.: Amer.J.Surg.98, 31-33 (1959)

11. Crosta, C., Favero, P.A. Radiobiol.Radioter.Fis.med. 16, 6, 472-480 (1962)

12. De Vincentiis, I., Croce, G., Simoncelli, C.: Boll.Mal.Orcch. 80, 2, 1-16 (1962)

13. Di Re, F. Riv.Ostet.Ginec.prat. 42, 12, 1184-1190 (1960)

14. Domenjoz, R. Internat.Record of Med. 165, 467 (1952)

15. " Ann.N.Y.Acad.Sci., 86, 263-291 (1960)

16. Domenjoz, R., Moersdorf, K., Stenger, E.G., Theobald, W. Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 230, 325 (1957)

17. Eyring, H., Dougherty, T.F.: Americ.Scientist 43, 457-467 (1955)

18. Freedland, R.A., Krakowski, M.C., Waisman, H.A. Amer.J.of Physiology 202, 1, 145-148 (1962)

19. Geyer, G. Keibl, E., Pozenel, H.: Zeitschr.für Rheumaforschung 7/8, 1-8 (1960)

20. Giggelberger, H. Praxis 49, 52, 1233 (1960)

21. Gordonoff, T. Therapeut.Umschau 15, 331 (1958)

22. Graebner, H., Kern, W., Abramowski, P.: Strahlenther.1, 120 (1963)

23. Graham, W. AJR, 2, 237 (1959)

24. Grant u.a. J.Path.Bact. 83, 127 (1962)

25. Gross, F. Helvet.physiol.Acta S.C.31 (1947)

26. Hargreaves, A.B., Deutsch, H.F.: Cancer Res.12, 720-726 (1952)

27. Hart, F.D., Burley, D. Practitioner, 185, 5, 684-691 (1960)

28. Harwerth, H.G. Monatskurse ärztlicher Fortbildung 9, 10, 481-489 (1959)

29. Hellriegel, W. Der Radiologe 8, 300-304 (1962)

30. Herrmann, B. Med.exp.1, 170-178 (1959)

31. Jochem, H. Diss. in Vorbereitung

32. Laconi, A., Barberi, I. Gazz,med.sicil.7, 1, 8-14 (1962)

33. Letterer, E. Allgem.Path., Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959)

34. Maggiora, A., Brun, R. Dermatologica 126, 30-39 (1963)

35. Mason, R.M., Cramer, F. Brit.med.J.1, 5133, 1351 (1959)

36. Miller, J.M., Ginsberg, M., Arce, S.Q. et al.: Antibiot.med., Brit.Ed.7, 2, 109-114 (1960)

37. Netter, K.J., Cohn, J.V.H., Shore, P.A.: Amer.J.of Physiology 201, 224-226 (1961)

38. Oeser, H., Rübe, W. Strahlenther.106, 364 (1958)

39. O'Reilly, T.J. J.Irish med.Ass. 43, 253, 217-218 (1958)

40. Paldino, R.L., Hyman, Ch.: Fed.Proc.15, 140-141 (1956)

41. Peters, K., Bauer, R. Strahlenther.113, 553 (1960)

42. Pfister, R., Häfliger, R.: Helv.chim.Acta 40, 395 (1957)

43. Rechenberg, H.K. von, Herrmann, B.: Schweiz.med. Wschr. 91, 13, 403-405 (1961)

44. Schmidt, E.K. Praxis 51, 3, 78-83 (1962)

45. Selye, H.J. J.Amer.med.Ass.152, 1207 (1953)

46. " Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 82, 328 (1953)

47. Spector, Willoughby J.Path.Bact.87, 341 (1964)

48. Theobald, W., Domenjoz, R.: Arzneim.-Forsch. 8, 18 (1958)

49. Vaugham, P., Howell, D.S.: Arth.and Rheum.1, 283-285 (1958)

50. Wilhelmi, G. Die Medizinische 1591 (1952)

51. " Arzneim.-Forsch.10, 129-133 (1960)

52. " Schweiz.med.Wschr. 88, 185, (1958)

53. " Schweiz.med.Wschr. 79, 577, (1949)

54. " Pubbl.Staz.Zool.Napoli, Vol. XXX, 168-175 (1957)

55. Wilhelmi, G., Domenjoz, R.: Arch.internat.pharmacodyn. 85, 128 (1951)

56. Woolfe, G. Mac Donald, A.D.: Pharmacol.exp.Ther.80, 300 (1944)

57. Wunderly, Ch. Arzneim.-Forsch.10, 910-911 (1960)

58. Symposium über "Therapie und Prophylaxe von Strahlenreaktionen mit entzündungshemmenden Substanzen" in Valbella-Lenzerheide im Januar 1963

Herrn Dozent Dr. K.Peters danke ich herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Beratung bei ihrer Durchführung.

Meinen besten Dank ebenso Herrn Prof.Dr. R.Bauer für die Übernahme des Korreferates und für die Möglichkeit, die Versuche in seinem Institut durchzuführen.

Lebenslauf

Am 10. März 1939 wurde ich als drittes von vier Kindern des Dipl.Ing. Eberhard Nowak und seiner Frau Ruth, geb. Grenz, in Witten geboren. Von 1946 - 1950 besuchte ich die Volksschule in Witten und anschließend das städtische Mädchengymnasium, welches ich im März 1959 nach bestandenem Abitur verließ, um an der Universität Würzburg mein Medizinstudium zu beginnen. Nach dem 2. Semester legte ich dort 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und nach drei weiteren im Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung. Danach wechselte ich für zwei Semester an die Universität München und im Wintersemester 1962/63 nach Tübingen, wo ich die letzten vier Semester studierte. Im Dezember 1964 beendete ich hier mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen. Seit 15.2.1965 bin ich im Kreiskrankenhaus Tuttlingen als Medizinalassistentin tätig.

Eva Nowak

Foto Druck: Frau Elly HUTH, Tübingen